TITRES

ET

TRAVAUX SCIENTIFIQUES

DU

Docteur P. VILLEMIN

PARIS
G. STEINHEIL, ÉDITEUR
2, RUE CASIMIR-DELAVIGNE, 2

1892

TITRES SCIENTIFIQUES

Concours de l'internat 1883 : 2e mention.

Concours de la médaille d'argent 1885 : 1re mention.

Aide d'anatomie : 1885-1887.

Prosecteur : 1887-1891.

TRAVAUX ET PUBLICATIONS

Dictionnaire encyclopédique des sciences médicales.

Vertèbre. — Cet article comporte l'étude de la vertèbre au point de vue philosophique : la vertèbre type, composée d'un certain nombre de parties, dont on retrouve des vestiges dans toutes les espèces animales, y est étudiée au point de vue embryologique et au point de vue de l'anatomie comparée. Puis chacune de ses parties constituantes est montrée dans ses adaptations, suivant les fonctions de la charpente osseuse dans les principales espèces de vertébrés. L'origine vertébrale des ceintures scapulaires et pelviennes y est ensuite discutée. Enfin cette étude se termine par la description des vertèbres crâniennes, et l'interprétation que l'on doit donner, au point de vue morphologique général, des pièces osseuses qui emboîtent l'encéphale.

Hernie crurale. — C'est la description de la hernie crurale classique. Les hernies en général ayant été longuement décrites dans d'autres articles du Dictionnaire, ce sont surtout le diagnostic et les variétés nombreuses de hernies crurales qui ont été particulièrement traités.

ETUDE EXPÉRIMENTALE DE L'ACTION DE QUELQUES AGENTS CHIMIQUES SUR LE DEVELOPPEMENT DU BACILLE DE LA TUBERCULOSE.

Quoique venu un des derniers dans l'ordre des découvertes microbiologiques, le bacille de la tuberculose a été rapidement trouvé dans toutes les lésions qu'il entraîne, isolé et cultivé. Mais si l'on a poussé très loin l'étude de la partie anatomo-pathologique de son histoire, les difficultés de détail qui entourent sa culture en dehors de l'organisme ont arrêté momentanément le zèle des bactériologistes. Il y a encore un autre écueil à ce genre de recherches, c'est la longueur des expériences. La culture du *bacillus anthracis* se fait en vingt-quatre heures, et donne lieu à un nuage qui s'épaissit et tombe en flocons au fond du bouillon de culture douze heures après; inoculez ce produit à un lapin, et trente-six heures d'incubation, quarante-huit au plus suffisent pour tuer l'animal. En ce qui concerne le bacille de la tuberculose, trois semaines sont nécessaires pour sa culture et, après inoculation aux animaux, il faut attendre deux mois et plus pour assister à leur mort.

La longueur de toutes ces opérations nous a fait chercher une méthode, d'ailleurs applicable à toutes les bactéries pathogènes, qui permît d'abréger toutes ces recherches. La première idée qui vient à l'esprit lorsqu'on veut étudier les modifications que subit un microbe en présence de substances chimiques diverses, c'est d'inoculer le parasite à un animal et de donner à ce dernier le produit à expérimenter soit par la voie digestive, soit par la voie sous-cutanée, soit par la voie intra-veineuse. Evidemment c'est là le procédé le plus parfait, quoiqu'il soit encore entaché d'erreurs ; car il y a lieu de tenir compte des réceptivités variables des animaux

pour le parasite, des lésions locales ou générales qu'entraîne l'introduction dans l'organisme d'un corps chimique qui agit sur les propriétés vitales des tissus. Ce moyen a en outre l'immense avantage suivant : quelles que soient les métamorphoses que subissent les agents chimiques au contact des humeurs, quels que soient leurs produits de décomposition finale, ils agissent directement dans le milieu organique, soit par eux-mêmes, soit par leurs dérivés. Si par cette méthode on arrivait d'emblée à détruire le microorganisme partout où il se loge, on aurait atteint du premier coup le but cherché.

Mais comment expérimenter sur les animaux toute la série des corps chimiques qui composent les collections des laboratoires? Pour chaque produit, il faudrait au moins vingt animaux en expérience, et nous avons dit plus haut qu'en fait de tuberculose plusieurs mois sont nécessaires pour avoir un résultat certain. Cette marche est donc impossible à suivre, et puisque nous pouvons maintenant, grâce aux perfectionnements de la technique bactériologique, cultiver la plupart des microbes dans des milieux artificiels, *in vitro*, nous pensons que c'est par là que doit débuter toute expérience.

Ce premier pas une fois franchi, il est permis d'éliminer tout de suite une grande quantité de corps chimiques qui n'entravent en rien le développement de la bactérie cultivée. Il ne reste plus alors qu'un nombre restreint de substances qui ont arrêté toute prolification; parmi celles-ci, il est tout naturel de choisir celles dont les doses minima ont été effectives; on les fait alors absorber à des animaux malades après avoir déterminé sur les animaux sains leur degré de toxicité: c'est seulement à cette seconde phase de l'expérience que l'on pourra juger si l'administration continue et répétée de l'agent chimique donne lieu à une intoxication chronique nuisible ou préservatrice.

Comme on le voit, le problème est complexe; il com-

prend deux parties : une expérience dans un milieu inerte, une expérience dans un milieu vivant. Nous n'avons fait qu'ébaucher l'étude de la première étape, celle qui consiste à éliminer une série de produits sans action sur le bacille et à attirer l'attention sur quelques-uns qui arrêtent ou contrarient son évolution. Ce n'est qu'une page de la biologie du bacille de la tuberculose.

Est-ce aux agents chimiques que nous devons nous adresser pour trouver la solution du problème? Deux ordres de faits nous portent à le croire : d'abord, l'immunité pour certaines maladies infectieuses conférée par les produits solubles d'élimination des microbes eux-mêmes; en second lieu, la sensibilité de certains organismes inférieurs aux conditions de milieu qui leur sont créées. Pasteur, avec le microbe du choléra des poules; Charrin, avec le bacille pyocyanogène; Roux et Chamberland, avec le vibrion septique; Chantemesse et Widal, avec le bacille typhique, ont rendu divers animaux réfractaires en leur injectant, au préalable, des cultures stérilisées par la chaleur ou la filtration. Il est certain que des doses, même très faibles, de ces sortes de « vaccins chimiques » agiraient aussi efficacement que certains alcaloïdes très actifs. D'autre part, Raulin a montré dans quelles conditions étroites se maintient la vie de l'*aspergillus niger* : en supposant qu'il fût un parasite humain pouvant exister et se développer dans l'organisme en l'envahissant tout entier, la quantité de nitrate d'argent nécessaire pour l'empêcher de vivre dans le corps d'un homme serait seulement de 60 milligrammes. C'est là un argument bien encourageant en faveur des recherches de l'influence des agents chimiques sur les bactéries pathogènes.

Nous avons expérimenté plus de 130 corps chimiques et inoculé près de 1000 tubes à culture. L'essai d'un certain nombre de produits nous a été interdit, à cause de la constitution de nos milieux nutritifs : en effet, les peptones pré-

cipitent par le chlore, le tannin, les chlorures de mercure, les sels d'or et de platine; le sel marin introduit dans le bouillon précipite les sels d'argent. Voilà donc trois antiseptiques puissants : le sublimé, le nitrate d'argent, d'une part, et, de l'autre, le tannin, dont les expériences de Raymond et Arthaud ont montré la valeur au sujet de la tuberculose, qu'il nous a été impossible d'étudier.

Un certain nombre de corps, mis en contact avec la gélose glycérinée, l'ont liquéfiée, comme l'acide arsénieux, l'acide lactique, l'acide tartrique; d'autres ont produit un précipité abondant, soit à la surface, comme le brome et le sulfure de carbone, soit dans toute la masse, comme les silicates de potasse et de soude, le perchlorure et le sulfate de fer, les chlorures de palladium, de zinc, de cadmium, d'étain. En résumé, nous pouvons classer dans l'ordre suivant nos résultats :

Un certain nombre d'agents chimiques n'entravent en rien la culture du bacille de la tuberculose, et les colonies s'y développent d'une façon remarquable; ce sont :

Acide benzoïque.	Biborate de soude.	Urée.
Acide phénique.	Bromure de camphre.	Huile d'aniline.
Acide salicylique.	Chloral.	Leucine.
Acide urique.	Chlorhydrate de cocaïne.	Phosphate de soude.
Aldéhyde salicylique.		Phosphomolybdate de soude.
Benzoate de soude.	Coniférine.	
Sulfocyanure de potassium.	Ferrocyanure de potassium.	Phosphore blanc.
		Salicylate de soude.
Tartrate acide de potassium.	Tartrate neutre de potassium.	Uréthane.

Une seconde catégorie comprend ceux où les cultures sont évidentes, mais moins prospères et plus lentes à se mettre en train :

Acétanilide.	Arséniate de soude.	Benzophénone.
Acétone.	Azotate d'ammoniaque.	Bichromate d'ammoniaque.
Aldéhyde.		
Alun ammoniacal.	Azotate de cobalt.	Biiodure de mercure.
Alun de chrome.	Azotate de potasse.	Bromure d'ammonium.
Antipyrine.	Azotate d'urane.	Brumure de potassium.

- Bromure de sodium.
- Caféine.
- Camphre.
- Chlorate de potasse.
- Chlorhydrate d'ammoniaque.
- Chlorure d'aluminium.
- Chlorure de cobalt.
- Chlorure de lithium.
- Chlorure de platine.
- Chlorure de strontium.
- Essence de térébenthine
- Essence d'eucalyptus.
- Eucalyptol.
- Ferrocyanure de potassium.
- Fluoborate de soude.
- Iodure de potassium.
- Lactate de zinc.
- Naphtaline.
- Naphtylsulfite de soude.
- Séléniate de soude.
- Stannate de soude.
- Sulfate d'ammoniaque.
- Sulfate de quinine.
- Sulfate de magnésie.
- Sulfate de soude.
- Sulfate de zinc.
- Sulfite de soude.
- Résorcine.
- Terpine.
- Terpinol.
- Thymol.
- Tungstate de soude.

D'autres semblent amener un retard notable dans le développement du bacille; même quand les tubes d'agar en contiennent une faible dose, l'éclosion est peu appréciable :

- Acétate de soude.
- Acétophénone.
- Acide arsénieux.
- Acide borique.
- Acide picrique.
- Acide pyrogallique.
- Acide sulfureux.
- Alcool éthylique.
- Alcool méthylique.
- Alun de potasse.
- Azotite de potasse.
- Benzine.
- Chloroforme.
- Chlorure de manganèse.
- Coumarine.
- Créosote.
- Cyanure de potassium.
- Éther.
- Fluorure de sodium.
- Huile de naphte.
- Hyposulfite de soude.
- Iodoforme.
- Menthol.
- Nitrobenzine.
- Phénate de soude.
- Oxalate neutre de potasse.
- Salol.
- Sulfate d'alumine.
- Sulfate de nickel.
- Sulfite salicyl sodium.
- Sulfovinate de soude.
- Toluène.

Enfin, il en est un petit nombre qui stérilisent complètement le milieu, du moins aux doses employées et que nous avons indiquées précédemment; ce sont :

- Acide hydrofluosilicique.
- Ammoniaque.
- Fluosilicate de fer.
- Fluosilic. de potasse.
- Fluosilicate de soude.
- Naphtol α.
- Naphtol β.
- Polysulfure de potassium.
- Tartrate double d'antimonyle et de potassium.
- Sulfate de cuivre.

Le bacille de la tuberculose présente une résistance vitale considérable; on peut retarder son développement, faire que sa prolification s'accomplisse avec une grande lenteur; on ne peut que difficilement l'arrêter complètement.

Un grand nombre de corps chimiques semblent lui être indifférents, et il est inutile de chercher dans notre seconde catégorie, à plus forte raison dans la première, un agent capable d'empêcher sa pullulation dans l'organisme.

Beaucoup d'autres paraissent le gêner plutôt que l'arrêter d'une manière complète, et toutes les substances que nous avons rangées dans notre troisième groupe sont à expérimenter de nouveau, mais alors sur une plus grande échelle et surtout en prolongeant la durée d'incubation des cultures : cela permettra de vérifier si la nature du milieu ne fait qu'apporter un retard à l'extension du bacille, ou si, après une légère poussée, la colonie finit par s'étioler et s'éteindre.

Enfin le dernier groupe comprend des substances qui ont entravé entièrement la culture : ce sont elles qu'il est maintenant facile, vu leur petit nombre, d'expérimenter sur les animaux. L'élimination que nous avons faite ainsi de tous les agents qui se sont montrés infidèles permet de poursuivre l'étude d'un nombre restreint de substances sur le milieu vivant, sur l'animal malade. C'est une autre série d'expériences que nous avons déjà commencé d'entreprendre.

Nous ferons encore remarquer combien on pourrait se méprendre en tentant la cure des tuberculoses par certaines substances chimiques réputées très antiseptiques; elles le sont effectivement, mais pour d'autres espèces bactériennes; l'expérience clinique de tous les jours montre que le biiodure de mercure, l'acide benzoïque, l'acide salicylique, le borax, sont des médicaments qui tuent les germes de l'air dans les plaies et ailleurs, les micrococques de la suppuration et quantité d'autres bactéries; mais nous croyons pouvoir affirmer que leur efficacité est nulle contre une espèce particulière, le bacille de la tuberculose.

On s'étonnera peut-être encore de nous voir ranger, parmi les substances qui n'arrêtent pas le développement du bacille, l'essence d'eucalyptus et l'eucalyptol, par exemple, dont beaucoup de cliniciens se sont merveilleusement trouvés dans le traitement de la phtisie pulmonaire. Mais il est une chose que beaucoup de thérapeutes semblent oublier, c'est que, chez le phtisique à forme chro-

nique, il n'y a pas que l'infection bacillaire, il y a des ulcérations, des sortcs de fistules pulmonaires, par lesquelles les produits de destruction du parenchyme sont expectorés au dehors : les microbes de la suppuration, les microbes de l'air y pénètrent, trouvent de nombreuses surfaces dénudées, s'y cultivent et vivent en très bonne intelligence à côté du bacille, sans lui nuire.

Il suffit, pour s'en convaincre, d'examiner un crachat de tuberculeux : si, avant d'employer la méthode de décoloration par les acides, qui fait disparaître toutes les autres bactéries, on colore le crachat par les couleurs d'aniline, on y trouve, à côté de l'agent spécifique, de nombreuses variétés de microcoques et de bacilles de toutes cspèces, qui ne sont pas, croyons-nous, un facteur à négliger dans l'évolution de la phtisie chronique. Or, l'eucalyptol, les essences, sont des balsamiques dont la voie d'élimination se fait, en partie, par le poumon; il est fort probable qu'ils agissent sur toutes ces bactéries, étrangères si l'on veut à la maladie principale, mais auxiliaires du microbe de la tuberculose dans leur œuvre de destruction.

Nous avons encore récemment, et en suivant la même méthode, expérimenté l'action de l'ozone sur le bacille tuberculeux; malgré de grandes difficultés de technique, l'ozone attaquant le caoutchouc et tous les métaux, nous avons fait passer un lent courant gazeux sur plusieurs cultures pendant près de trois semaines. Les résultats ont été absolument négatifs : le bacille se cultive avec la même rapidité que dans les tubes témoins.

Enfin nous avons commencé, sans plus de succès d'ailleurs, l'essai des fluosilicates, du sulfate de cuivre, du po-

lysulfure de potassium, de l'oxyde d'antimoine, donnés à très hautes doses et longtemps continués à des cobayes rendus tuberculeux. Ces recherches seront reprises et publiées ultérieurement.

De l'inoculation du cancer.

Publiée avant les communications qui ont eu tant de retentissement à l'Académie de médecine, cette étude comprend le résumé de toutes les tentatives faites avant 1890, y compris les recherches sur le microbe hypothétique des tumeurs malignes.

Nous n'avons pas eu la chance d'observer le cancer chez des animaux, ce qui nous eût permis de tenter l'inoculation à des animaux de même espèce. Ce sont donc des néoplasmes, puisés dans divers services de chirurgie, que nous avons employés. Nous signalerons entre autres un cancer mélanique des plus infectieux qui a emporté la malheureuse qui le portait en peu de temps. La matière inoculée dans le tissu cellulaire, dans le péritoine de divers animaux disparut, au point de ne plus laisser de traces, dans un bref délai, et les sujets d'expérience demeurèrent en parfaite santé. Voulant nous rendre compte de visu de ce travail de résorption graduel qui faisait si rapidement disparaître les produits néoplasiques, nous avons pratiqué des greffes cutanées, des greffes dermo-épidermiques comprenant des cancroïdes avec une portion du tissu conjonctif sous-cutané. Faites très peu de temps après l'opération et suturées avec l'antisepsie possible chez les animaux, elles ont toutes pris. Nous avons pu alors suivre jour par jour leur atrophie, la desquammation de leur surface, la résorption complète sans trace d'adénite, ne laissant au bout de six semaines qu'une cicatrice blanche nacrée, linéaire.

Cette étude se termine par un certain nombre de propo-

sitions indiquant la meilleure technique à suivre pour obtenir des inoculations plus fructueuses; et l'on sait que récemment des conditions opératoires plus favorables ont permis de les réaliser.

Sur le bacille du tétanos.

Un cas de tétanos observé à l'hôpital Bichat nous a permis d'isoler le bacille de Nicolaïer et de l'inoculer en série avec une virulence croissante. Ces recherches nous ont permis d'établir pourquoi il arrive fréquemment que des liquides ou des tissus pris sur des tétaniques, et inoculés aux animaux ne les infectent pas.

C'est une question de nombre de bacilles, car le même liquide, ensemencé sur des milieux favorables, donne une abondante colonie microbienne, qui, contrairement à sa source, est d'une virulence infaillible.

L'expérience permet d'émettre des doutes sur la propagation par les centres nerveux. Le bacille de Nicolaïer ne semble pas passer par le rein; les urines sont inoffensives pour les animaux et ne donnent aucune culture.

Nous avons cherché si quelques substances chimiques pourraient entraver le développement de ce bacille. Ce genre de recherche présentait certaines difficultés dues à ce fait que le bacille du tétanos est anaérobie, et, d'autre part, que nous n'avions obtenu de colonies abondantes que sur le sérum sanguin. Les cinquante-six résultats obtenus et contrôlés par le microscope permettent de ranger nos essais dans deux catégories.

Sont demeurés stériles les tubes à sérum contenant :

Acide arsénieux.
Acide borique.
Acide hydrofluosilicique.
Acide picrique.
Antipyrine.
Azotate d'urane.

Bichromate de potasse.	Phénate de soude.
Biiodure de mercure.	Salicylate de soude.
Caféine.	Silicate de soude.
Chlorure de cadmium.	Stannate de soude.
Chlorure de cobalt.	Sulfate d'alumine.
Chlorure de manganèse.	Sulfate de cuivre.
Coumarine.	Sulfate de nickel.
Cyanure de mercure.	Sulfate de quinine.
Fluoborate de soude.	Sulfate de zinc.
Iodoforme.	Tannin.
Naphtol A.	Thymol.
Naptol B.	

Au contraire, des colonies plus ou moins étendues se sont montrées à la surface du sérum contenant les corps suivants :

Acide urique.	Fluorure de sodium.
Benzoate de soude.	Hyposulfite de soude.
Chloral.	Iode.
Chlorure de platine.	Iodure de potassium.
Chlorure de strontium.	Leucine.
Emétique.	Salol.
Ferrocyanure de potassium.	Tungstate de soude.

Le microscope nous a montré sur des préparations colorées faites avec les cultures de cette dernière série les caractéristiques bacilles de Nicolaïer. A noter que, tandis que les formes sporulées étaient particulièrement abondantes dans le sérum au salol, elles étaient au contraire très rares dans le chlorure de platine, le ferrocyanure de potassium, le fluorure de sodium et la leucine. Il est possible que cette différence soit en rapport avec un certain degré d'atténuation des cultures ; mais il nous eût fallu un nombre trop considérable d'animaux pour vérifier le fait par l'inoculation.

Hâtons-nous de dire que les résultats négatifs de la première série ne sauraient avoir une valeur absolue. Prendre dans le nombre un produit chimique au hasard, le tenir pour parasiticide infaillible, l'appliquer en lavages, irriga-

tions ou de toute autre manière sur la plaie d'un tétanique et croire qu'on a répondu à toutes les indications, serait aller bien au-delà de notre pensée. La question du microbe du tétanos est trop complexe, l'action si énergique du poison qu'il sécrète commence à peine à être connue ; c'est pourtant là un facteur des plus importants dont il faut tenir compte. Les expériences faites *in vitro* sur le bacille ne sauraient résoudre à elles seules ce problème.

En revanche, nous attirerons l'attention du lecteur sur deux points dans la seconde série de nos résultats expérimentaux. Tout d'abord le salol paraît être un antiseptique fort médiocre au moins dans les conditions d'expérience où nous nous sommes placé. Comme les transformations que ce corps subit au contact des plaies sont peu connues, il est possible que les produits qui en dérivent aient une action toute différente ; cependant son mélange avec le sérum sanguin maintenu à la température du corps humain nous met dans des conditions aussi rapprochées que possible de celles du terrain clinique, et sa présence ne semble gêner en rien la prolifération active du bacille de Nicolaïer.

Nous en dirons autant du chloral, à qui l'on attribue cependant des cas de guérison de tétanos si nombreux que la liste en serait trop longue à dresser. Nous ne croyons pas à son action parasiticide, tout en le considérant comme un excellent médicament à mettre en œuvre chez tout malade atteint de tétanos ; il n'empêche pas l'évolution de l'agent infectieux, mais il a une action sédative manifeste sur le système nerveux empoisonné par les toxines que sécrète le bacille ; il ne s'attaque point à la cause du mal, mais il paraît être un des meilleurs médicaments de la thérapeutique symptomatique.

Paris. — Imp. de Ch. Noblet, 13, rue Cujas. — 1892.